

French 2,553,661

FRENCH PATENT APPLICATION

RHONE-POULENC SANTE

New pharmaceutically acceptable micro-emulsions

Pharmaceutically acceptable micro-emulsions consisting of an oil (ethyl oleate), water optionally containing an electrolyte, an ionic surfactant (triethanolamine oleate) and a co-surfactant (benzyl alcohol).

These micro-emulsions are used in particular for the preparation of pharmaceutical compositions which may be administered parenterally.

The choice of constituents and the determination of their relative proportions are carried out by using established ternary diagrams based on a titration method. In general, the method of determining optimum conditions comprises three successive phases, which consist of :

1) the selection of emulsifier systems (surfactant and co-surfactant) which allow a micro-emulsion to be formed with a specific oil selected on the basis of its solubility criteria for the active ingredient to be incorporated, and the approximate determination, for favourable systems, of co-surfactant/surfactant and surfactant/water ratios which are necessary to obtain micro-emulsions.

2) optimisation of the micro-emulsions obtained in the course of the first phase carried out, by finding the values of the co-surfactant/surfactant, surfactant/water and electrolyte/water ratios which characterise the optimum micro-emulsion, that is the micro-emulsion having a maximum oil content for a minimum quantity of emulsifiers,

3) study of the ternary diagram grouping together all the combinations which can be made with the three following basic constituents :

- oil
- the aqueous phase which is formed by electrolyte water added to the optimum concentration determined during of the second phase
- the emulsifier mixture (surfactant and co-surfactant) with an optimum co-surfactant/surfactant ratio determined during the second phase.

This type of diagram allows the visualisation, for a constant value of co-surfactant/surfactant and electrolyte/water ratios, of the extent of the micro-emulsion area being formed by the increasing content of emulsifier mixture in the system, that is, for increasing surfactant/water ratios.

The ternary diagram thus prepared, makes it possible to follow the quantity of oil which can be incorporated as a function of the content of emulsifier in the system.

The realisation of these three successive stages leads to an optimum, that is, a micro-emulsion with an aqueous continuous phase, containing an oily dispersed phase for a minimum of tensio-active agents.

The application of the method described above to a system formed for example by ethyl oleate (oil), distilled water containing an electrolyte, triethanolamine oleate (surfactant) and benzyl alcohol (cosurfactant) shows that:

- the co-surfactant/surfactant ratio should be between 0.7 and 1
- the quantity of oil that may be incorporated is a linear function of the surfactant/water ratio
- the addition of electrolyte to the aqueous continuous phase enables the solubilisation capacity of the system to increase notably, the quantity of electrolyte necessary to obtain the optimum varying from one salt to another and being a function of the ionic force of the salt in question. For example, in the above system, the concentration of sodium chloride is ca. 2% and that of disodium phosphate is ca. 6% by weight of the aqueous phase.

For the system in question, the ternary diagram allowing an optimum micro-emulsion to be produced is illustrated by figure 1.

Examination of the ternary diagram shows that:

- The extent of the area of mono-phase systems is very large (upper part of the diagram)
- for the concentration of salt employed, there is an excrescence of the area of micro-emulsions. The exact location of this extension of the mono-phase area is of considerable importance in producing the micro-emulsion, since the larger this excrescence, the lower the content of emulsifiers of the corresponding micro-emulsions.

Thus, for this system, the terminal portion of excrescence (portion closest to the axis indicating the proportions in aqueous phase) corresponds to micro-emulsions having relatively low emulsifier contents, in the order of 8% for an oil content in the order of about 4%.

In this way, it is possible to prepare a stable, opalescent mixture of the following composition :

- ethyl oleate	4%
- triethanolamine oleate	4%
- benzyl alcohol	4%
- distilled water	86.42%
- sodium chloride	1.58%

At this stage of the formulation, a final optimisation of the cosurfactant/-surfactant ratio may be made in order to reduce the proportion of cosurfactant contained in the composition described above.

To this end, it is necessary to find the lowest value of the cosurfactant/-surfactant ratio which enables a stable, transparent micro-emulsion to be obtained, which contains 4% ethyl oleate for a content of triethanolamine oleate equal to 4%.

In this way, it is possible to prepare a stable, opalescent mixture of the following composition :

- ethyl oleate	4%
- triethanolamine oleate	4%
- benzyl alcohol	3%
- distilled water	87.4%
- sodium chloride	1.6%

The suitability of this system to form aqueous continuous phase micro-emulsions is essential, since it enables sufficient quantities of surfactant to be used without however reaching toxic concentrations of co-surfactant.

The micro-emulsion thus obtained has a limpid, opalescent appearance. Its pH is approximately 8.1.

The size of the particles, determined by quasi-elastic diffusion of light, is approximately 200 Å and the polydispersity factor is approximately 0.1.

This micro-emulsion is stable at different temperatures and its basic properties do not change after 3 months at 4°C, 25°C, 35°C and 45°C.

In other respects, this micro-emulsion may be diluted in an aqueous perfusion solution. It remains stable for 24 hours after dilution to 1/10 and for 72 hours after dilution to 1/100, which enables administration to be carried in particular after dilution in physiological serum.

Other pharmaceutically employable micro-emulsions may be obtained by replacing the ethyl oleate with other esters such as isopropyl myristate or benzyl benzoate. However, for each system forming a particular case, it is necessary to apply the method described above in order to obtain an optimum formulation.

The aqueous continuous phase micro-emulsions may be useful as pharmaceutical carriers for lipophilic or amphiphilic active ingredients such as hormones, lipo-soluble vitamins or any other non-hydrosoluble active substance.

For example, the micro-emulsion obtained above enables an injectable pharmaceutical composition to be produced, which contains as active ingredient (chloro-7-naphthyridin-[1,8]-yl-2)-6-[(propionyl-4-piperazinyl-1)-carbonyloxy]-5-oxo-7-tetrahydro-2,3,6,7-dithiono-[1,4][2.3-c]-pyrrole, which is a product having tranquillising properties.

This formulation has the following composition :

-	active ingredient	0.5 mg
-	ethyl oleate	0.4 g
-	triethanolamine oleate	0.4 g
-	benzyl alcohol	0.3 g
-	sodium chloride	0.16 g
-	water	8.74 g

The micro-emulsion contains 500 μg of active ingredient for 10 cm^3 , whereas the solubility in water of the active ingredient is 20 μg for 10 cm^3 .

The aqueous continuous phase micro-emulsions according to the present invention may also form intermediate systems which enable fine, stable emulsions to be obtained by dilution.

They may similarly be used as membrane systems in in vitro diffusion tests or as a reaction medium which allows homo-disperse, reticulated nanoparticles to be produced (dissolution of a polymer in the oily phase of an micro-emulsion, surface reticulation by a bifunctional agent, filtration of the nanoparticles obtained).

A study of the ternary diagram illustrated by figure 1, or of analogous diagrams obtained for other systems, reveals an extensive area of micro-emulsions, which enables very varied media to be obtained, whilst maintaining the property of the micro-emulsions, which may be employed in numerous industrial or agricultural fields, such as the food industry or agro-food industry, or in cosmetics, according to the oil in water or water in oil nature of these micro-emulsions.

CLAIMS

1. A translucent, isotropic, thermodynamically stable and pharmaceutically acceptable micro-emulsion, characterised in that it is formed by an aqueous continuous phase containing a maximum of oily dispersed phase for a minimum of tensio-active agents, given that :

- the oil is selected from aliphatic alcohol esters containing 2 to 22 carbon atoms or aromatic alcohol esters with an aliphatic carboxylic acid containing 10 to 22 carbon atoms or with an aromatic acid,
- the tensio-active agents are formed by a surfactant of ionic type, selected from salts of aliphatic organic acids containing 10 to 22 carbon atoms with mineral or organic bases, and a co-surfactant selected from aliphatic polyols containing 3 to 18 carbon atoms, and aromatic alcohols, and
- the aqueous continuous phase optionally contains an electrolyte selected from pharmaceutically acceptable salts.

2. A micro-emulsion according to claim 1, characterised in that the oil is selected from ethyl oleate, ethyl laurate, hexyl laurate, isopropyl myristate and benzyl benzoate.

3. A micro-emulsion according to claim 1, characterised in that the surfactant is selected from sodium oleate, potassium oleate, triethanolamine oleate and diethanolamine oleate.

4. A micro-emulsion according to claim 1, characterised in that the cosurfactant is selected from ethyl-1-hexanediol-1,3 and benzyl alcohol.

5. A micro-emulsion according to claim 1, characterised in that it is formed by ethyl oleate, water optionally containing an electrolyte, triethanolamine oleate and benzyl alcohol.

6. A micro-emulsion according to claim 5, characterised in that the cosurfactant/-surfactant ratio is between 0.7 and 1, and the surfactant/water ratio is ca. 0.05.

7. A micro-emulsion according to claim 5, characterised in that it contains up to 2% by weight of sodium chloride in the aqueous phase.

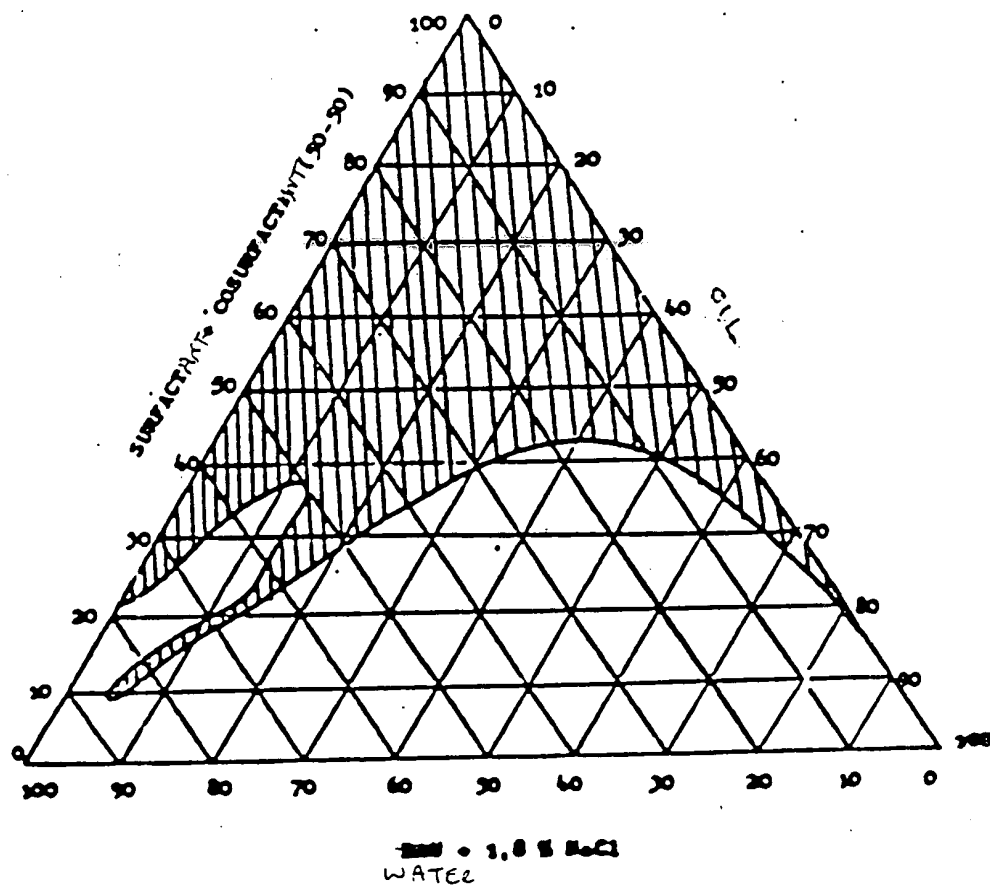
8. A micro-emulsion according to claim 5, characterised in that it contains 4% ethyl oleate, 4% triethanolamine oleate, 3 to 4% benzyl alcohol, 87% water and 1.6% sodium chloride.

9. Usage of a micro-emulsion according to claim 1 for the preparation of a pharmaceutical composition which may be administered in particular parenterally, characterised in that a sufficient quantity of lipophilic or amphiphilic active ingredient, or any other non hydrosoluble substance, is added thereto.

2553661

1 DRAWING

FIGURE 1



①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
N° à valoir sur 2007 10
document de reproduction

2 553 661

②1 N° d'enregistrement national :

83 16635

⑤1 Int Cl⁷ : A 61 K 9/10.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 19 octobre 1983.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : RHÔNE-POULENC SANTÉ, société anonyme. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Jean-Marc Bobée et Michel Veillard.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOP « Brevets » n° 17 du 26 avril 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Rhône-Poulenc Recherches.

⑤4 Nouvelles microémulsions pharmaceutiquement acceptables.

⑤7 Microémulsions pharmaceutiquement acceptables constituées d'une huile laïète d'éthyle, d'eau contenant éventuellement un électrolyte, d'un surfactif ionique laïète de triéthanolamine et d'un co-surfactif l'alcool benzylique.

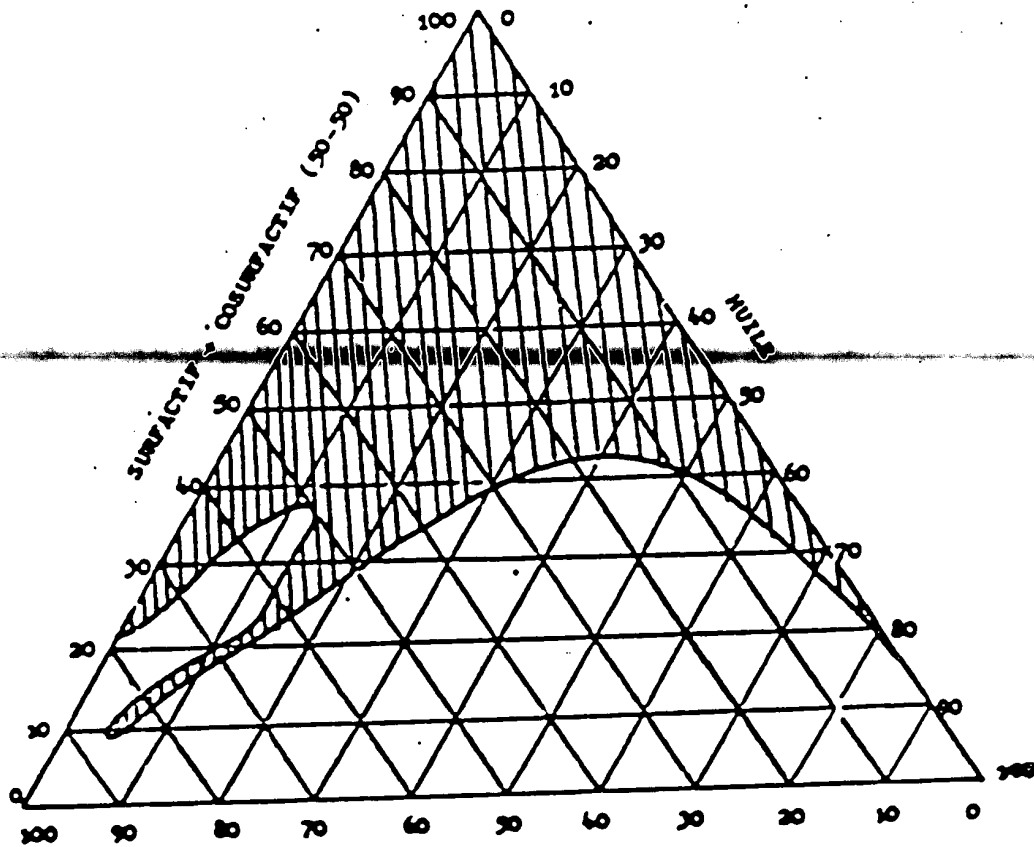
Ces microémulsions sont utiles particulièrement pour la préparation de compositions pharmaceutiques administrables par voie parentérale.

FR 2 553 661 - A1

2553661

P1. UNIQUE

FIGURE 1



NaOH + 1.8 % NaCl
WATER

La présente invention concerne de nouvelles microémulsions pharmaceutiquement acceptables en particulier pour l'administration par voie parentérale.

Les produits thérapeutiquement actifs présentent des propriétés physiques ou biologiques qui peuvent soit empêcher leur administration par certaines voies, soit provoquer des effets secondaires néfastes qu'il est nécessaire d'éliminer ou d'atténuer. Or certains produits, du fait de leur faible solubilité dans les solutés physiologiquement acceptables, ne peuvent pas être administrés par voie parentérale ; d'autres ont des effets néfastes sur les muqueuses (stomacale, oesophagienne, intestinale, rectale, ...) avec lesquelles ils sont en contact. Plus particulièrement, l'existence d'une forme injectable d'une substance thérapeutiquement active présente un intérêt considérable sur le plan de la biodisponibilité ou sur le plan de l'adaptation de la voie d'administration au traitement de la maladie considérée. La réalisation d'une composition injectable, par exemple par voie intraveineuse, est liée à la solubilité de la substance pharmacologiquement active dans un milieu essentiellement aqueux. Par exemple, les substances actives dont la solubilité dans l'eau est faible et se situe à une concentration inférieure à 0,1 mg/cm³ ne peuvent pas être utilisées pour la préparation d'une forme injectable lorsque la dose unitaire active est de l'ordre de 100 µg. Il importe donc, pour préparer des formulations injectables contenant une quantité suffisante de produit actif, de pouvoir augmenter la solubilité de la substance active dans le milieu pharmaceutiquement acceptable.

Une des méthodes utilisées pour administrer par voie parentérale des substances pharmacologiquement actives présentant une solubilité insuffisante dans les milieux aqueux consiste à dissoudre la substance active dans une huile appropriée, puis à réaliser une émulsion à phase continue aqueuse qui constitue un système opaque huile dans l'eau formé à partir d'eau et de substance organique en présence d'un ou plusieurs émulsifiants.

Une autre méthode habituellement utilisée consiste à administrer les substances actives sous forme d'une suspension injectable.

Cependant ces formulations présentent des inconvénients tels que l'instabilité thermodynamique des émulsions ou l'obtention de particules de taille irrégulière.

5 Les microémulsions peuvent constituer des systèmes permettant d'augmenter les quantités dissoutes de substances pharmacologiquement actives peu solubles dans les milieux aqueux.

Une microémulsion est une dispersion de deux liquides non miscibles dans laquelle les particules de la phase dispersée ont un diamètre moyen inférieur à environ 1400 Å. Cette dispersion colloïdale
10 de structure particulière est obtenue à l'aide d'un ou plusieurs émulsifiants qui stabilisent le système.

Au delà de 1500 Å commence le domaine des émulsions conventionnelles blanc-laitieux thermodynamiquement instables, tandis que, au-dessous de 100 Å, se situe le domaine des solutions micellaires
15 transparentes et thermodynamiquement stables. Aussi le domaine des microémulsions se trouve à la frontière des émulsions classiques et de la solubilisation micellaire et, du fait de la très faible taille des particules de la phase dispersée, ces systèmes sont transparents.

Sur le plan qualitatif, une microémulsion comprend une
20 phase hydrophile, une phase lipophile et un ou plusieurs émulsifiants assurant la formation d'un film interfacial qui sépare les phases continue et discontinue.

Le choix du mélange émulsifiant dont les constituants doivent être soigneusement équilibrés conditionne la formation de la
25 structure microémulsion caractérisée principalement par sa capacité à dissoudre simultanément d'importantes quantités d'eau et d'huile pour former un liquide homogène, transparent, isotrope et thermodynamiquement stable.

Les microémulsions peuvent être classées en deux groupes
30 comprenant les microémulsions à phase continue aqueuse dites "huile dans l'eau" et les microémulsions à phase continue huileuse dites "eau dans l'huile".

Les microémulsions le plus couramment utilisées dans le domaine industriel sont constituées d'une huile, d'eau et de deux
35 agents de surface qui sont :

a) un agent tensio-actif (appelé aussi surfactif) qui est un amphiphile à tendance hydrophile qui peut être ionique (lauryl-sulfate de sodium, oléate de potassium) ou non ionique (esters de sorbitane polyoxyéthylénés)

5 b) un agent cotensio-actif (appelé aussi cosurfactif) qui est un amphiphile à tendance lipophile qui est généralement choisi parmi les alcools contenant 4 à 16 atomes de carbone et les agents non-ioniques tels que le monolaurate de sorbitane ou le tétraoxyéthyléneglycol dodécyléther.

10 Il existe également des microémulsions contenant un seul agent de surface qui est généralement choisi parmi les tensio-actifs ioniques fluorés ou les alcools gras polyoxyéthylénés.

Des microémulsions ont été proposées pour une application pharmaceutique ou cosmétique.

15 Ainsi, en particulier d'après le brevet européen 51 526 des microémulsions de fluorocarbures ont été décrites comme substituts du sang ou du plasma en raison de leur aptitude à transporter l'oxygène, l'azote et le gaz carbonique ou comme milieu de conservation des organes isolés, ou encore comme véhicule de perfusion.

20 D'après le brevet américain US 4 146 499, des microémulsions ont été proposées comme véhicule pour principes actifs lipophiles administrables par voie orale ou injectable ou comme milieu intermédiaire permettant l'obtention de microdispersions stables de principes actifs hydrophobes après évaporation de la phase huileuse. Les
25 microémulsions sont alors utilisées comme des phases transitoires permettant d'accroître la quantité de principe actif lipophile solubilisée dans les micelles d'émulsifiants.

Dans le brevet français 7R 2 502 951 sont décrites des microémulsions liquides ou semi-solides destinées à l'administration
30 systémique ou locale de principes actifs par voie cutanée.

Enfin de nombreuses microémulsions ont été décrites en tant que véhicules pour des préparations cosmétologiques.

Cependant ces diverses microémulsions ne sont pas adaptées en particulier à l'administration parentérale de substances thérapeutiquement actives du fait de leur teneur élevée en agents tensio-actifs ou de leur zone étroite de stabilité thermique.

5 Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet, de la présente invention, que l'on peut préparer des compositions pharmaceutiques injectables sous forme de microémulsions possédant des teneurs en émulsifiants compatibles avec l'administration parentérale et permettant l'incorporation de doses thérapeutiques de
10 principes actifs peu hydrosolubles.

Les microémulsions pharmaceutiquement acceptables selon la présente invention sont composées d'eau contenant éventuellement un électrolyte, d'une huile, d'un surfactif et d'un cosurfactif et
15 éventuellement d'une ou plusieurs substances organiques ou minérales pharmacologiquement actives ou non.

Les constituants doivent être pharmaceutiquement acceptables c'est-à-dire non toxiques pour l'organisme aux concentrations employées.

Le choix des constituants permettant de réaliser une micro-émulsion est guidé par la prise en considération de différents para-
20 mètres parmi lesquels les plus importants sont la nature physico-chimique de l'huile à émulsionner (polarité, viscosité, propriété solvante vis-à-vis de la substance active à incorporer), la composition du mélange émulsifiant (cosurfactif, surfactif), la composition chimique de la phase aqueuse et la température.

25 L'huile est généralement constituée d'un ester d'un alcool aliphatique contenant 2 à 22 atomes de carbone ou d'un alcool aromatique avec un acide carboxylique aliphatique contenant 10 à 22 atomes de carbone ou avec un acide aromatique tel que l'oléate d'éthyle, le laurate d'éthyle, le laurate d'hexyle, le myristate d'isopropyle ou
30 le benzoate de benzyle.

Le surfactif est de type ionique et il peut être choisi parmi les sels d'acides aliphatiques contenant 10 à 22 atomes de carbone avec les bases organiques ou minérales telles que l'oléate de sodium ou de potassium, l'oléate de triéthanolamine ou de diéthanolamine.
35

Le cosurfactif est un polyol aliphatique contenant 3 à 18 atomes de carbone tel que l'éthyl-2 hexanediol-1,3 ou un alcool aromatique tel que l'alcool benzylique.

L'électrolyte contenu éventuellement dans la phase aqueuse est choisi parmi les sels minéraux pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorure de sodium ou le phosphate disodique.

Les substances organiques ou minérales pharmacologiquement actives ou non sont, par exemple, l'éthanol, l'urée, le lactose, le saccharose ou des molécules thérapeutiquement actives peu solubles dans l'eau.

Les microémulsions à usage pharmaceutique doivent constituer des systèmes translucides, isotropes et thermodynamiquement stables possédant de fortes teneurs en eau et en huile et être physiologiquement acceptables pour l'organisme. Par ailleurs, les microémulsions doivent pouvoir être diluées dans les milieux aqueux physiologiques tels que le plasma, ce qui implique la réalisation de systèmes à phase continue aqueuse.

Les microémulsions selon la présente invention sont obtenues en agitant le mélange des divers constituants dans des proportions préalablement déterminées par des essais de routine, à une température voisine de 20°C.

Pour obtenir des microémulsions pharmaceutiquement acceptables, il convient de réaliser une composition dans laquelle la phase continue aqueuse contient un maximum de phase dispersée huileuse pour un minimum d'agents tensio-actifs.

Le choix des constituants et la détermination de leurs proportions relatives sont réalisés par l'utilisation de diagrammes ternaires établis sur la base d'une méthode par titration. D'une manière générale, la méthodologie de détermination des conditions optimales comporte trois phases successives qui comprennent :

1) la sélection des systèmes émulsifiants (surfactif et cosurfactif) permettant de microémulsionner une huile déterminée qui est choisie en fonction des critères de solubilité du principe

actif à incorporer et la détermination approximative, pour les systèmes favorables, des rapports cosurfactif/surfactif et surfactif/eau nécessaires à l'obtention des microémulsions,

5 2) l'optimisation des microémulsions obtenues au cours de la première phase réalisée en recherchant les valeurs des rapports cosurfactif/surfactif, surfactif/eau et électrolyte/eau qui caractérisent la microémulsion optimale, c'est-à-dire la microémulsion possédant une teneur maximale en huile pour une quantité minimale d'émulsifiants.

10 3) l'étude du diagramme ternaire regroupant l'ensemble des combinaisons réalisables avec les trois constituants de base suivants :

- l'huile
- la phase aqueuse qui est constituée d'eau additionnée d'électrolyte à la concentration optimale déterminée lors de la seconde phase
- 15 - le mélange émulsifiant (surfactif et cosurfactif) avec un rapport cosurfactif/surfactif optimal déterminé lors de la seconde phase.

20 Ce type de diagramme permet de visualiser, pour une valeur constante des rapports cosurfactif/surfactif et électrolyte/eau, l'étendue de la zone des microémulsions se formant pour des teneurs croissantes en mélange émulsifiant dans le système, c'est-à-dire pour des rapports surfactif/eau croissants.

Le diagramme ternaire ainsi réalisé permet de suivre la quantité maximale d'huile incorporable en fonction de la teneur en émulsifiants de système.

25 La réalisation de ces trois étapes successives conduit à une formule optimisée c'est-à-dire à une microémulsion à phase continue aqueuse contenant un maximum de phase dispersée huileuse pour un minimum d'agents tensio-actifs.

30 L'application de la méthode décrite ci-dessus à un système constitué, par exemple, d'oléate d'éthyle (huile), d'eau distillée contenant un électrolyte, d'oléate de triéthanolamine (surfactif) et d'alcool benzylique (cosurfactif), montre que :

- le rapport cosurfactif/surfactif doit être compris entre 0,7 et 1
- la quantité d'huile incorporable est une fonction linéaire du rapport surfactif/eau
- 35

- l'addition d'électrolyte à la phase continue aqueuse permet un accroissement notable de la capacité de solubilisation du système, la quantité d'électrolyte nécessaire à l'obtention de l'optimum variant d'un sel à l'autre et étant fonction de la force ionique du sel considéré. Par exemple, dans le système ci-dessus, la concentration en chlorure de sodium est voisine de 2 % et celle de phosphate disodique est voisine de 6 % en poids de la phase aqueuse.

Pour le système considéré, le diagramme ternaire permettant de réaliser la microémulsion optimale est représenté par la figure 1.

L'examen du diagramme ternaire montre que :

- l'étendue du domaine des systèmes monophasiques est très importante (partie supérieure du diagramme)
- pour la concentration en sel utilisée, il existe une excroissance du domaine des microémulsions. La localisation exacte de ce prolongement du domaine monophasique présente pour la réalisation de la microémulsion une importance considérable car plus cette excroissance est importante plus la teneur en émulsifiants des microémulsions correspondantes est faible.

Ainsi pour ce système, la portion terminale de l'excroissance (portion la plus proche de l'axe indiquant les proportions en phase aqueuse) correspond à des microémulsions possédant des teneurs en émulsifiants relativement faibles, de l'ordre de 8 % pour une teneur en huile de l'ordre de 4 % environ.

De cette manière, il est possible de préparer un mélange opalescent et stable dont la composition est la suivante :

- oléate d'éthyle	4 %
- oléate de triéthanolamine	4 %
- alcool benzylique	4 %
- eau distillée	86,42 %
- chlorure de sodium	1,58 %

A ce stade de la formulation, une optimisation finale du rapport cosurfactif/surfactif peut être réalisée afin de diminuer la proportion de cosurfactif contenue dans la composition décrite précédemment.

A cet effet, il est nécessaire de rechercher la plus petite valeur du rapport cosurfactif/surfactif permettant l'obtention d'une microémulsion transparente et stable contenant 4 % d'oléate d'éthyle pour une teneur en oléate de triéthanolamine égale à 4 %.

5 De cette manière, il est possible de préparer un mélange opalescent et stable dont la composition est la suivante :

- oléate d'éthyle	4 %
- oléate de triéthanolamine	4 %
- alcool benzylique	3 %
- eau distillée	87,4 %
- chlorure de sodium	1,6 %

10 L'aptitude de ce système à former des microémulsions à phase continue aqueuse est essentielle car elle permet l'utilisation de quantités suffisantes de surfactif sans pour autant atteindre des concentrations toxiques en cosurfactif..

15 La microémulsion ainsi obtenue présente un aspect limpide opalescent. Son pH est voisin de 8,1.

La taille des particules, déterminée par diffusion quasi-élastique de la lumière, est voisine de 200 Å et le facteur de polydispersité est voisin de 0,1.

20 Cette microémulsion est stable à différentes températures et ses propriétés fondamentales ne sont pas altérées après 3 mois à 4°C, 25°C, 35°C et 45°C.

Par ailleurs, cette microémulsion peut être diluée dans un soluté de perfusion. Elle reste stable pendant 24 heures après dilution au 1/10ème et pendant 72 heures après dilution au 1/100ème, ce qui permet, en particulier, une administration après dilution dans du sérum physiologique.

25 D'autres microémulsions pharmaceutiquement utilisables peuvent être obtenues en remplaçant l'oléate d'éthyle par d'autres esters tels que le myristate d'isopropyle ou le benzoate de benzyle. Cependant, chaque système constituant un cas particulier il est nécessaire d'appliquer la méthodologie précédemment décrite pour obtenir une formulation optimale.

30

Les microémulsions à phase continue aqueuse peuvent être utiles en tant que véhicules pharmaceutiques pour des principes actifs lipophiles ou amphiphiles tels que les hormones, les vitamines liposolubles ou toute autre substance active non hydrosoluble.

5 Par exemple, la microémulsion obtenue précédemment permet de préparer une composition pharmaceutique injectable contenant comme principe actif le (chloro-7 naphtyridin [1,8] yl-2)-6 [propionyl-4 pipérazinyl-1] carbonyloxy]-5 oxo-7 tétrahydro-2,3,6,7 dithiinno [1,4] [2,3-c] pyrrole qui est un produit ayant des propriétés tran-

10 quillissantes.

Cette formulation a la composition suivante :

	- principe actif	0,5 mg
	- oléate d'éthyle	0,4 g
	- oléate de triéthanolamine	0,4 g
15	- alcool benzylique	0,3 g
	- chlorure de sodium	0,16 g
	- eau	8,74 g

La microémulsion contient 500 µg de principe actif pour 10 cm³ alors que la solubilité dans l'eau du principe actif est de 20 µg pour 10 cm³.

20

Les microémulsions à phase continue aqueuse selon la présente invention peuvent aussi constituer des systèmes intermédiaires permettant d'obtenir par dilution des émulsions fines et stables..

Elles peuvent également trouver application comme systèmes membranaires dans des tests de diffusion in vitro ou comme milieu réactionnel permettant la réalisation de nanoparticules réticulées homo-dispersées (dissolution d'un polymère dans la phase huileuse d'une microémulsion, réticulation en surface par un agent bifonctionnel, filtration des nanoparticules obtenues).

25

L'étude du diagramme ternaire représenté par la figure 1 ou de diagrammes analogues obtenus pour d'autres systèmes révèle une zone étendue de microémulsions permettant d'obtenir des milieux très variés conservant la propriété des microémulsions qui peuvent trouver

30

application dans de nombreux domaines industriels ou agricoles tels que l'industrie alimentaire ou agro-alimentaire ou la cosmétologie selon la nature huile dans l'eau ou eau dans l'huile de ces micro-émulsions.

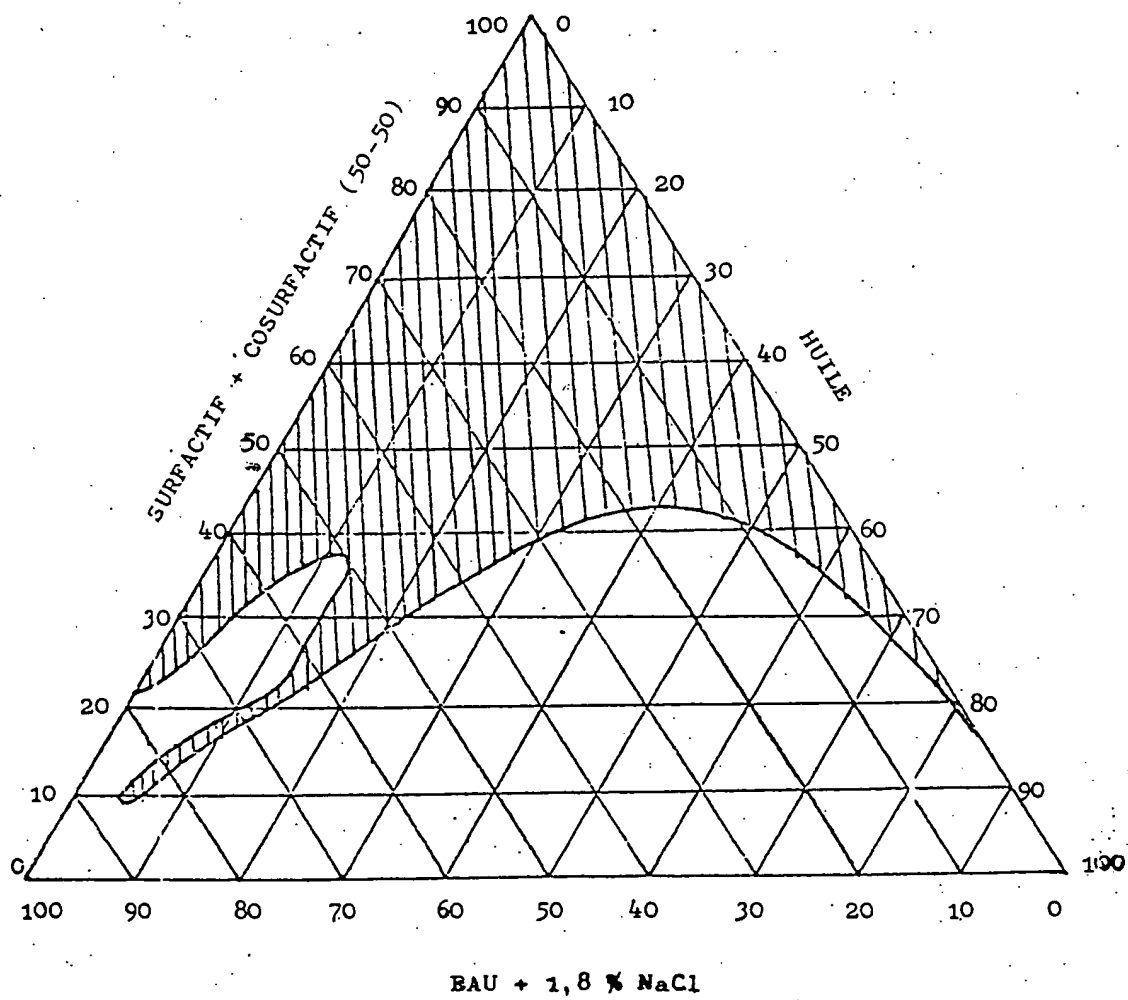
REVENDICATIONS

- 1 - Une microémulsion translucide, isotrope, thermodynamiquement stable et pharmaceutiquement acceptable caractérisée en ce qu'elle est constituée d'une phase continue aqueuse contenant un maximum de phase dispersée huileuse pour un minimum d'agents tensio-actifs, étant entendu que :
- 5 - l'huile est choisie parmi les esters d'un alcool aliphatique contenant 2 à 22 atomes de carbone ou d'un alcool aromatique avec un acide carboxylique contenant 10 à 22 atomes de carbone ou avec un acide aromatique,
- 10 - les agents tensio-actifs sont constitués d'un surfactif du type ionique choisi parmi les sels d'acides organiques aliphatiques contenant 10 à 22 atomes de carbone avec les bases minérales ou organiques et d'un cosurfactif choisi parmi les polyols aliphatiques contenant 3 à 18 atomes de carbone et les alcools aromatiques, et
- 15 - la phase continue aqueuse contient éventuellement un électrolyte choisi parmi les sels pharmaceutiquement acceptables.
- 2 - Une microémulsion selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'huile est choisie parmi l'oléate d'éthyle, le laurate d'éthyle, le laurate d'hexyle, le myristate d'isopropyle et le benzoate de benzyle.
- 20 - Une microémulsion selon la revendication 1 caractérisée en ce que le surfactif est choisi parmi l'oléate de sodium, l'oléate de potassium, l'oléate de triéthanolamine et l'oléate de diéthanolamine.
- 4 - Une microémulsion selon la revendication 1 caractérisée en ce que le cosurfactif est choisi parmi l'éthyl-hexanediol-1,3 et l'alcool benzylique.
- 25 - Une microémulsion selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle est constituée d'oléate d'éthyle, d'eau contenant éventuellement un électrolyte, d'oléate de triéthanolamine et d'alcool benzylique.
- 30

- 6 - Une microémulsion selon la revendication 5 caractérisée en ce que le rapport cosurfactif/surfactif est compris entre 0,7 et 1 et que le rapport surfactif/eau est voisin de 0,05.
- 5 7 - Une microémulsion selon la revendication 5 caractérisée en ce qu'elle contient jusqu'à 2 % de chlorure de sodium en poids de phase aqueuse.
- 8 - Une microémulsion selon la revendication 5 caractérisée en ce qu'elle contient 4 % d'oléate d'éthyle, 4 % d'oléate de triéthanol-amine, 3 à 4 % d'alcool benzylique, 87 % d'eau et 1,6 % de chlorure de sodium.
- 10 9 - Utilisation d'une microémulsion selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique administrable en particulier par voie parentérale caractérisée en ce que l'on y ajoute une quantité suffisante d'un principe actif lipophile ou amphiphile ou
- 15 toute autre substance non hydrosoluble.

Pl. UNIQUE

FIGURE 1



This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)